

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rydapt 25 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá mäkká kapsula obsahuje 25 mg midostaurínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá mäkká kapsula obsahuje približne 83 mg bezvodého etanolu a 415 mg hydroxystearoylmakrogol-glycerolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula (kapsula).

Bledo oranžová, podlhovastá kapsula s červeným nápisom „PKC NVR“. Rozmery kapsuly sú približne 25,4 x 9,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rydapt je indikovaný:

- v kombinácii so štandardnou indukčnou chemoterapiou daunorubicínom a cytarabínom a konsolidačnou chemoterapiou vysokými dávkami cytarabínu, pre pacientov s kompletnou odpoveďou s následnou monoterapiou Rydaptom ako udržiavacou liečbou a u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloidnou leukémiou (AML), s pozitívnou mutáciou FLT3 (pozri časť 4.2);
- ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s agresívnou systémovou mastocytózou (ASM), systémovou mastocytózou spojenou s hematologickou neopláziou (SM-AHN, systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm), alebo mastocytovou leukémiou (MCL).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Rydaptom má začať lekár so skúsenosťami s podávaním protirakovinovej liečby.

Pred užitím midostaurínu musia mať pacienti s AML potvrdenie o mutácii FLT3 (interná tandemová duplikácia [ITD] alebo mutácii tyrozínkinázovej domény [TKD]) z validovaného testu.

Dávkovanie

Rydapt sa má užívať perorálne dvakrát denne približne v 12-hodinových intervaloch. Kapsuly sa majú užívať s jedlom (pozri časti 4.5 a 5.2).

Profylaktické antiemetiká sa majú podávať v súlade so zaužívanou lekárskou praxou podľa tolerancie pacienta.

AML

Odporúčaná dávka Rydaptu je 50 mg perorálne dvakrát denne.

Rydapt sa dávkuje 8.-21. deň cyklov indukčnej a konsolidačnej chemoterapie a potom pre pacientov s kompletnou odpoveďou každý deň v monoterapii ako udržiavacia liečba až do relapsu po dobu 12 cyklov pozostávajúcich z 28 dní (pozri časť 4.1). U pacientov podstupujúcich transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (SCT, Stem Cell Transplant) sa má liečba Rydaptom vysadiť 48 hodín pred udržiavacim režimom pre SCT.

Úpravy dávky pri AML

Odporúčania pre úpravy dávky Rydaptu u pacientov s AML sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1 Odporúčania pre prerušenie liečby Rydaptom, zníženie dávky a vysadenie liečby u pacientov s AML

Fáza	Kritériá	Dávkovanie Rydaptu
Indukcia, konsolidácia a udržiavacia liečba	Pľúcne infiltráty 3./4. stupňa	Prerušte liečbu Rydaptom počas zvyšku cyklu. Keď sa infiltrát zmení na ≤ 1 . stupeň, opakujte rovnakú dávku Rydaptu.
	Iné nehematologické toxicity 3./4. stupňa	Prerušte liečbu Rydaptom, až kým sa toxicity považované za prinajmenšom možno súvisiace s Rydaptom nezmenia na ≤ 2 . stupeň, potom opakujte liečbu Rydaptom.
	Interval QTc >470 ms a ≤ 500 ms	Znížte dávku Rydaptu na 50 mg raz denne počas zvyšku cyklu. Opakujte začiatočnú dávku Rydaptu v ďalšom cykle za predpokladu, že sa zlepši QTc interval na ≤ 470 ms na začiatku toho cyklu. Inak pokračujte s Rydaptom 50 mg raz denne.
	Interval QTc >500 ms	Nepodávajte alebo prerušte podávanie Rydaptu počas zvyšku cyklu. Ak sa QTc zlepši na ≤ 470 ms bezprostredne pred ďalším cyklom, opakujte začiatočnú dávku Rydaptu. Ak sa QTc interval nezlepši včas pred začiatkom ďalšieho cyklu, nepodávajte Rydapt počas toho cyklu. Rydapt možno nepodávať počas toľkých cyklov, koľko je potrebné, kým sa zlepši QTc.
Len udržiavacia liečba	Neutropénia 4. stupňa (ANC $<0,5 \times 10^9/l$)	Prerušte liečbu Rydaptom až do ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$, potom opakujte dávku 50 mg dvakrát denne. Ak neutropénia (ANC $<1,0 \times 10^9/l$) pretrváva >2 týždne a je podozrenie, že súvisí s Rydaptom, vysaďte liečbu Rydaptom.
	Pretrvávajúca toxicita 1./2. stupňa	Pretrvávajúca toxicita 1. alebo 2. stupňa, ktorú pacienti považujú za neprijateľnú, si môže vyžadovať prerušenie liečby až na 28 dní.

ANC: Absolútny počet neutrofilov (ANC, Absolute Neutrophil Count)

ASM, SM-AHN a MCL

Odporúčaná úvodná dávka Rydaptu je 100 mg perorálne dvakrát denne.

Liečba má pokračovať, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevyskytne neprijateľná toxicita.

Úpravy dávky pri ASM, SM-AHN a MCL

Odporúčania pre úpravy dávky Rydaptu u pacientov s ASM, SM-AHN a MCL sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Odporúčania pre prerušenie liečby Rydaptom, zníženie dávky a vysadenie liečby u pacientov s ASM, SM-AHN alebo MCL

Kritériá	Dávkovanie Rydaptu
ANC <1,0 x 10 ⁹ /l súvisiaci s Rydaptom u pacientov bez MCL, alebo ANC menej ako 0,5 x 10 ⁹ /l súvisiaci s Rydaptom u pacientov na začiatku s hodnotou ANC 0,5-1,5 x 10 ⁹ /l	Prerušte liečbu Rydaptom až do ANC ≥1,0 x 10 ⁹ /l, potom opakujte dávku 50 mg dvakrát denne a ak je tolerovaná, zvýšte ju na 100 mg dvakrát denne. Vysaďte liečbu Rydaptom, ak nízky ANC pretrváva po dobu >21 dní a je podozrenie, že súvisí s Rydaptom.
Počet krvných doštičiek menej ako 50 x 10 ⁹ /l súvisiaci s Rydaptom u pacientov bez MCL, počet krvných doštičiek menej ako 25 x 10 ⁹ /l súvisiaci s Rydaptom u pacientov na začiatku s počtom krvných doštičiek 25-75 x 10 ⁹ /l	Prerušte liečbu Rydaptom, kým počet krvných doštičiek nie je väčší ako alebo rovný 50 x 10 ⁹ /l, potom opakujte dávku Rydaptu 50 mg dvakrát denne a ak je tolerovaná, zvýšte ju na 100 mg dvakrát denne. Vysaďte liečbu Rydaptom, ak nízky počet krvných doštičiek pretrváva po dobu >21 dní a je podozrenie, že súvisí s Rydaptom.
Hemoglobín menej ako 8 g/dl súvisiaci s Rydaptom u pacientov bez MCL, alebo život ohrozujúca anémia súvisiaca s Rydaptom u pacientov na začiatku s hodnotou hemoglobínu 8-10 g/dl	Prerušte liečbu Rydaptom, kým hemoglobín nie je väčší ako alebo rovný 8 g/dl, potom opakujte dávku Rydaptu 50 mg dvakrát denne a ak je tolerovaná, zvýšte ju na 100 mg dvakrát denne. Vysaďte liečbu Rydaptom, ak nízky hemoglobín pretrváva po dobu >21 dní a je podozrenie, že súvisí s Rydaptom.
Nauzea 3./4. stupňa a/alebo vracanie napriek optimálnej antiemetickej liečbe	Vysaďte liečbu Rydaptom na 3 dni (6 dávok), potom opakujte dávku 50 mg dvakrát denne a ak je tolerovaná, postupne ju zvýšte na 100 mg dvakrát denne.
Iné nehematologické toxicity 3./4. stupňa	Vysaďte liečbu Rydaptom, kým sa udalosť zmení na ≤2. stupeň, potom opakujte dávku Rydaptu 50 mg dvakrát denne a ak je tolerovaná, zvýšte ju na 100 mg dvakrát denne. Vysaďte liečbu Rydaptom, ak sa toxické účinky nezmenia na ≤2. stupeň počas 21 dní alebo sa znovu objaví závažná toxicita pri zníženej dávke Rydaptu.
ANC: Absolútny počet neutrofilov Závažnosť CTCAE: 1. stupeň=mierne symptómy; 2. stupeň=stredne závažné symptómy; 3. stupeň=závažné symptómy; 4. stupeň=život ohrozujúce symptómy.	

Vynechaná dávka

V prípade vynechania dávky má pacient užiť ďalšiu dávku v obvyklom čase.

Ak dôjde k vracaniu, pacient nemá užiť ďalšiu dávku Rydaptu, ale má užiť ďalšiu plánovanú dávku.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥65 rokov)

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2). U pacientov s AML vo veku 60-70 rokov sú obmedzené skúsenosti s midostaurínom a u pacientov s AML nad 70 rokov nie sú žiadne skúsenosti. U pacientov vo veku ≥60 rokov sa má Rydapt používať len u pacientov, ktorí sú vhodní na intenzívnu indukčnú chemoterapiu s adekvátnym výkonnostným stupňom a bez signifikantných komorbidít.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s mierne alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Klinické skúsenosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené a k dispozícii nie sú žiadne údaje u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s mierne alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2). Expozícia midostaurínom a jeho aktívnym metabolitom CGP62221 je podstatne nižšia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene ako u pacientov s normálnou funkciou pečene (pozri časť 5.2). Nie sú však k dispozícii údaje o účinnosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, ktoré by naznačovali, že je potrebná úprava dávky.

Akútna promyelocytová leukémia

Rydapt sa neskúmal u pacientov s akútnou promyelocytovou leukémiou, a preto sa jeho použitie u tejto populácie pacientov neodporúča.

Pediatrická populácia

Rydapt sa nemá užívať s intenzívnymi pediatrickými kombinovanými chemoterapeutickými režimami pri AML vrátane antracyklínov, fludarabínu a cytarabínu z dôvodu rizika predĺženého hematologického zotavenia (ako je predĺžená závažná neutropénia a trombocytopenia) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Spôsob podávania

Rydapt je určený na perorálne použitie.

Kapsuly sa majú prehltnúť celé a zapiť pohárom vody. Nemajú sa otvárať, drviť alebo žuvať, aby sa zabezpečilo správne dávkovanie a zabránilo sa nepríjemnej chuti obsahu kapsuly.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podanie silných induktorov CYP3A4, napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), karbamazepín, enzalutamid, fenytoín (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Neutropénia a infekcie

Neutropénia sa objavila u pacientov, ktorí dostávali Rydapt ako monoterapiu a v kombinácii s chemoterapiou (pozri časť 4.8). Ťažká neutropénia (ANC <0,5 x 10⁹/l) bola spravidla reverzibilná po vysadení Rydaptu až do uzdravenia a prerušenia liečby v štúdiách ASM, SM-AHN a MCL. Počty bielych krviniek (WBC, White blood cell counts,) sa majú pravidelne sledovať, najmä na začiatku liečby.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie nevysvetliteľná ťažká neutropénia, sa má liečba Rydaptom prerušiť, až kým je hodnota ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$, ako sa odporúča v tabuľkách 1 a 2. Liečba Rydaptom sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa objaví recidivujúca alebo dlhotrvajúca ťažká neutropénia, u ktorej je podozrenie, že súvisí s Rydaptom (pozri časť 4.2).

Akákoľvek aktívna závažná infekcia má byť zvládnutá pred začatím liečby Rydaptom v monoterapii. Pacienti musia byť sledovaní kvôli prejavom a príznakom infekcie, vrátane akýchkoľvek infekcií súvisiacich s použitím zdravotníckej pomôcky, a ak sa určí diagnóza infekcie, okamžite sa podľa potreby musí začať vhodná liečba, vrátane prerušenia liečby Rydaptom.

Porucha funkcie srdca

Pacienti so symptomatickým kongestívnym zlyhaním srdca boli vylúčení z klinických štúdií. V štúdiách ASM, SM-AHN a MCL sa vyskytla porucha funkcie srdca ako kongestívne zlyhávanie srdca (SZ) (vrátane niekoľkých úmrtí) a prechodné zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction). V randomizovanej štúdií AML sa medzi ramenami Rydapt + chemoterapia a placebo + chemoterapia nepozoroval žiadny rozdiel v SZ. U rizikových pacientov sa má Rydapt používať opatrne a pacient sa má starostlivo sledovať meraním LVEF, ak je klinicky indikované (na začiatku a počas liečby).

U pacientov liečených midostaurínom sa zaznamenala zvýšená frekvencia predĺženia QTc (pozri časť 4.8), avšak mechanizmus vzniku tohto javu sa nezistil. Opatrnosť je na mieste u pacientov s rizikom predĺženia QTc (napr. z dôvodu súbežného užívania liekov a/alebo porúch elektrolytov). Stanovenie intervalu QT prostredníctvom EKG sa má zväziť, ak sa Rydapt užíva súbežne s liekmi, ktoré môžu predĺžiť interval QT.

Pľúcna toxicita

Intersticiálna choroba pľúc (ILD, Interstitial Lung Disease) a pneumonitída, v niektorých prípadoch fatálne, sa vyskytli u pacientov liečených Rydaptom v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou. Pacienti sa majú sledovať kvôli príznakom svedčiacim o ILD alebo pneumonitíde a liečba Rydaptom sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa vyskytnú pľúcne príznaky svedčiace o ILD s alebo bez infekčnej etiológie alebo pneumonitíde stupňa ≥ 3 (NCI CTCAE).

Embryofetálna toxicita a dojčenie

Gravidné ženy musia byť informované o možnom riziku pre plod; ženy v reprodukčnom veku musia byť poučené o vykonaní tehotenského testu počas 7 dní pred začatím liečby Rydaptom a použití účinnej antikoncepcie počas liečby Rydaptom a najmenej po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby.

Vzhľadom na možné závažné nežiaduce reakcie u dojčených detí spôsobené Rydaptom musia ženy prerušiť dojčenie počas liečby Rydaptom a najmenej 4 mesiace po ukončení liečby (pozri časť 4.6).

Pediatrickí pacienti

Rydapt sa nemá užívať s intenzívnymi pediatrickými kombinovanými chemoterapeutickými režimami pri AML vrátane antracyklínov, fludarabínu a cytarabínu z dôvodu rizika predĺženého hematologického zotavenia (ako je predĺžená závažná neutropénia a trombocytopenia) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Ťažká porucha funkcie obličiek

Opatrnosť je na mieste pri zvažovaní podania midostaurínu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v terminálnom štádiu ochorenia obličiek a pacienti majú byť starostlivo sledovaní pre toxicitu (pozri časť 5.2).

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní midostaurínu súbežne s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A4 ako napríklad, ale nie výhradne, antimykotiká (napr. ketokonazol), niektoré antivirotiká (napr. ritonavir), makrolidové antibiotiká (napr. klaritromycín) a nefazodón, pretože môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie midostaurínu, najmä pri (opätovnom) začatí liečby midostaurínom (pozri časť 4.5). Je potrebné zvážiť alternatívne lieky, ktoré nie sú silnými inhibítormi aktivity CYP3A4. V situáciách, kde neexistujú uspokojivé terapeutické alternatívy, sa majú pacienti starostlivo sledovať kvôli toxicite súvisiacej s midostaurínom.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje hydroxystearoylmakrogol-glycerol, ktorý môže spôsobiť žalúdočné ťažkosti a hnačku.

Tento liek obsahuje 666 mg etanolu (alkohol) v každej 200 mg dávke (maximálna denná dávka), čo zodpovedá 14 objemových % bezvodého etanolu. Množstvo v 200 mg dávke tohto lieku zodpovedá 17 ml piva alebo 7 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv. Alkohol môže byť škodlivý u pacientov s problémami súvisiacimi s alkoholom, epilepsiou alebo problémami s pečeňou, alebo počas gravidity alebo dojčenia.

4.5 Liekové a iné interakcie

Midostaurín sa rozsiahle metabolizuje v pečeni hlavne prostredníctvom enzýmov CYP3A4, ktoré sú buď indukované alebo inhibované radom súbežne podávaných liekov.

Účinok iných liekov na Rydapt

Lieky alebo liečivá, o ktorých je známe, že ovplyvňujú aktivitu CYP3A4, môžu ovplyvniť plazmatické koncentrácie midostaurínu a teda bezpečnosť a/alebo účinnosť Rydaptu.

Silné induktory CYP3A4

Súbežné použitie Rydaptu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. karbamazepín, rifampicín, enzalutamid, fenytoín, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Silné induktory CYP3A4 znižujú expozíciu midostaurínu a jeho aktívnych metabolitov (CGP52421 a CGP62221). V štúdiu u zdravých jedincov znížilo súbežné podávanie silného induktora CYP3A4 rifampicínu (600 mg denne) v rovnovážnom stave s jednorazovou dávkou midostaurínu 50 mg C_{max} midostaurínu v priemere o 73 % a AUC_{inf} o 96 %, v uvedenom poradí. CGP62221 vykazoval podobnú štruktúru. Priemerná AUC_{last} CGP52421 sa znížila o 60 %.

Silné inhibítory CYP3A4

Silné inhibítory CYP3A4 môžu zvýšiť koncentrácie midostaurínu v krvi. V štúdiu u 36 zdravých jedincov viedlo súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu v rovnovážnom stave s jednorazovou dávkou midostaurínu 50 mg k významnému zvýšeniu expozície midostaurínu (1,8-násobné zvýšenie C_{max} a 10-násobné zvýšenie AUC_{inf}) a 3,5-násobnému zvýšeniu AUC_{inf} CGP62221, zatiaľ čo C_{max} aktívnych metabolitov (CGP62221 a CGP52421) sa znížili o polovicu (pozri časť 5.2). Midostaurín v rovnovážnom stave (50 mg dvakrát denne po dobu 21 dní) so silným inhibítormi CYP3A4 itrakonazolom v rovnovážnom stave v podskupine pacientov (N=7) zvýšil expozíciu midostaurínu v rovnovážnom stave (C_{min}) 2,09-násobne. C_{min} CGP52421 sa zvýšila 1,3-násobne, zatiaľ čo sa nepozoroval žiadny významný účinok v expozícii CGP62221 (pozri časť 4.4).

Účinok Rydaptu na iné lieky

Substráty CYP enzýmov

U zdravých jedincov súbežné podanie jednej dávky bupropiónu (substrát CYP2B6) s viacerými dávkami midostaurínu (50 mg dvakrát denne) v rovnovážnom stave znížilo AUC_{inf} a AUC_{last} bupropiónu o 48% a 49%, v uvedenom poradí a C_{max} o 55% v porovnaní s podaním samotného bupropiónu. Toto naznačuje že midostaurín je mierny induktor CYP2B6. Lieky s úzkym terapeutickým rozsahom, ktoré sú substrátmi CYP2B6 (napr. bupropión alebo efavirenz) sa majú používať s opatnosťou pri podávaní súbežne s midostaurínom a môže byť potrebná úprava dávky na udržanie optimálnej expozície.

Na základe údajov *in-vitro* sú midostaurín a jeho aktívne metabolity CGP52421 a CGP62221 inhibítory CYP1A2 a CYP2E1 a induktory CYP1A2. Preto sa lieky s úzkym terapeutickým rozsahom, ktoré sú substrátmi CYP1A2 (napr. tizanidín) a CYP2E1 (napr. chlorzoxazón) majú používať s opatnosťou pri podávaní súbežne s midostaurínom a môže byť potrebná úprava dávky na udržanie optimálnej expozície.

Substráty transportérov

U zdravých jedincov súbežné podanie jednej dávky rosuvastatínu (substrát BCRP) s jednou dávkou midostaurínu (100 mg) zvýšilo AUC_{inf} a AUC_{last} rosuvastatínu o 37% a 48%, v uvedenom poradí; C_{max} sa približne zdvojnásobila (2,01 krát) v porovnaní s podaním samotného rosuvastatínu. Toto naznačuje že midostaurín má mierny inhibičný účinok na substráty BCRP. Lieky s úzkym terapeutickým rozsahom, ktoré sú substrátmi transportéra BCRP (napr. rosuvastatín alebo atorvastatín) sa majú používať s opatnosťou pri podávaní súbežne s midostaurínom a môže byť potrebná úprava dávky na udržanie optimálnej expozície.

Hormonálna antikoncepcia

Medzi opakovanými dávkami midostaurínu (50 mg dvakrát denne) v rovnovážnom stave a perorálnou antikoncepciou obsahujúcou etinylestradiol a levonorgestrel u zdravých žien nedošlo ku klinicky významnej farmakokinetickej liekovej interakcii. Preto sa nepredpokladá že by antikoncepcia spoľahlivosť uvedenej kombinácie bola znížená pri súbežnom podávaní s midostaurínom.

Interakcie s jedlom

U zdravých jedincov sa absorpcia midostaurínu (AUC) zvýšila v priemere o 22 %, keď sa Rydapt podával súbežne so štandardným jedlom, a v priemere o 59 %, keď sa podával súbežne s jedlom s vysokým obsahom tuku. Maximálna koncentrácia midostaurínu (C_{max}) sa znížila o 20 % pri štandardnom jedle a o 27 % pri jedle s vysokým obsahom tuku oproti podaniu na lačný žalúdok (pozri časť 5.2).

Rydapt sa odporúča podávať s jedlom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo ferilnom veku musia byť informované, že štúdie na zvieratách ukazujú, že midostaurín je škodlivý pre vyvíjajúci sa plod. Sexuálne aktívne ženy vo fertilnom veku sú poučené o vykonaní tehotenského testu do 7 dní pred začatím liečby Rydaptom a použití účinnej antikoncepcie (metódy, v dôsledku ktorých je výskyt gravidity u menej ako 1 %) pri používaní Rydaptu a najmenej po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby Rydaptom.

Gravidita

Midostaurín môže pri podaní gravidnej žene spôsobiť poškodenie plodu. Neexistujú žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie u gravidných žien. Reprodukčné štúdie na potkanoch a králikoch preukázali, že midostaurín indukuje fetotoxicitu (pozri časť 5.3). Rydapt sa neodporúča užívať počas gravidity alebo u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Gravidné ženy musia byť poučené o možnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa midostaurín alebo jeho aktívne metabolity vylučujú do materského mlieka. Dostupné údaje o zvieratách ukázali, že midostaurín a jeho aktívne metabolity prechádzajú do mlieka dojčiacich potkanov. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby Rydaptom a po dobu najmenej 4 mesiacov po ukončení liečby.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku Rydaptu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách s midostaurínom preukázali poškodenie fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rydapt má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov užívajúcich Rydapt boli hlásené závraty a vertigo a má sa to zväžiť pri posudzovaní pacientovej schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

AML

Vyhodnotenie bezpečnosti Rydaptu (50 mg dvakrát denne) u pacientov s novodiagnostikovanou, FLT3 mutovanou AML je založené na randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy III u 717 pacientov. Celkový medián doby trvania expozície bol 42 dní (rozpätie 2 až 576 dní) pre pacientov v ramene s Rydaptom a štandardnou chemoterapiou oproti 34 dňom (rozpätie 1 až 465 dní) pre pacientov v ramene s placebom a štandardnou chemoterapiou. U 205 pacientov (120 v ramene s Rydaptom a 85 v ramene s placebom), ktorí sa zúčastnili udržiavacej fázy, bol medián doby trvania expozície pri udržiavaní 11 mesiacov pre obe ramená (16 až 520 dní pre pacientov v ramene s Rydaptom a 22 až 381 dní v ramene s placebom).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (AR, Adverse Reactions) v ramene s Rydaptom boli febrilná neutropénia (83,4 %), nauzea (83,4 %), exfoliatívna dermatitída (61,6 %), vracanie (60,7 %), bolesť hlavy (45,9 %), petechie (35,8 %) a pyrexia (34,5 %). Najčastejšími AR 3./4. stupňa boli febrilná neutropénia (83,5 %), lymfopénia (20,0 %), infekcia súvisiaca s použitím zdravotníckej pomôcky (15,7 %), exfoliatívna dermatitída (13,6 %), hyperglykémia (7,0 %) a nauzea (5,8 %). Najčastejšími abnormálnymi laboratórnymi hodnotami boli znížený hemoglobín (97,3 %), znížený ANC (86,7 %), zvýšená ALT (84,2 %), zvýšená AST (73,9 %) a hypokaliémia (61,7 %). Najčastejšími abnormálnymi laboratórnymi hodnotami 3./4. stupňa boli znížený ANC (85,8 %), znížený hemoglobín (78,5 %), zvýšená ALT (19,4 %) a hypokaliémia (13,9 %).

Závažné AR sa vyskytli s podobným výskytom u pacientov s Rydaptom oproti ramenu s placebom. Najčastejším závažným AR v oboch ramenách bola febrilná neutropénia (16 %).

Prerušenie liečby v dôsledku akejkoľvek nežiaducej reakcie sa vyskytlo u 3,1 % pacientov v ramene s Rydaptom oproti 1,3 % v ramene s placebom. Najčastejšia nežiaduca reakcia 3./4. stupňa vedúca k prerušeniu liečby v ramene s Rydaptom bola exfoliatívna dermatitída (1,2 %).

Bezpečnostný profil počas udržiavacej fázy

Kým v tabuľke 3 je uvedený výskyt AR počas celej doby trvania štúdie, ak sa udržiavacia fáza (Rydapt v monoterapii alebo placebo) hodnotila samostatne, pozoroval sa rozdiel v type a závažnosti AR. Celkový výskyt AR počas udržiavacej fázy bol celkovo nižší ako počas indukčnej a konsolidačnej fázy. Výskyt AR počas udržiavacej fázy bol však vyšší v ramene s Rydaptom ako v ramene s placebom. AR vyskytujúce sa častejšie v ramene s midostaurínom oproti placebu počas udržiavacej fázy zahŕňali: nauzeu (46,4 % oproti 17,9 %), hyperglykémiu (20,2 % oproti 12,5 %), vracanie (19 % oproti 5,4 %) a predĺženie QT (11,9 % oproti 5,4 %).

Väčšina hlásených hematologických abnormalít sa vyskytla v priebehu indukčnej a konsolidačnej fázy, keď pacienti dostávali Rydapt alebo placebo v kombinácii s chemoterapiou. Najčastejšími hematologickými abnormalitami 3./4. stupňa hlásenými u pacientov počas udržiavacej fázy s Rydaptom boli zníženie ANC (20,8 % oproti 18,8 %) a leukopénia (7,5 % oproti 5,9 %).

AR hlásené počas udržiavacej fázy viedli k prerušeniu liečby u 1,2 % pacientov v ramene s Rydaptom a u žiadnych v ramene s placebom.

ASM, SM-AHN a MCL

Bezpečnosť Rydaptu (100 mg dvakrát denne) v monoterapii u pacientov s ASM, SM-AHN a MCL sa hodnotila u 142 pacientov v dvoch otvorených, multicentrických štúdiách s jedným ramenom. Medián doby trvania expozície Rydaptu bol 11,4 mesiacov (rozpätie: 0 až 81 mesiacov).

Najčastejšími AR boli nauzea (82 %), vracanie (68 %), hnačka (51 %), periférny edém (35 %) a únava (31 %). Najčastejšími AR 3./4. stupňa boli únava (8,5 %), sepsa (7,7 %), pneumónia (7 %), febrilná neutropénia (7 %) a hnačka (6,3 %). Najčastejšími nehematologickými laboratórnymi abnormalitami boli hyperglykémia (93,7 %), zvýšená celková hladina bilirubínu (40,1 %), zvýšená hladina lipázy (39,4 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) (33,8 %) a alanínaminotransferázy (ALT) (33,1 %), zatiaľ čo najčastejšími hematologickými laboratórnymi abnormalitami boli zníženie absolútneho počtu lymfocytov (73,2 %) a ANC (58,5 %). Najčastejšími laboratórnymi abnormalitami 3./4. stupňa boli zníženie absolútneho počtu lymfocytov (45,8 %), zníženie ANC (26,8 %), hyperglykémia (19 %) a zvýšená hladina lipázy (17,6 %).

Modifikácie dávky (prerušenie alebo úprava) kvôli AR sa vyskytli u 31 % pacientov. Najčastejšími AR, ktoré viedli k modifikácii dávky (výskyt ≥ 5 %), boli nauzea a vracanie.

AR, ktoré viedli k prerušeniu liečby, sa vyskytli u 9,2 % pacientov. Najčastejšími (výskyt ≥ 1 %) boli febrilná neutropénia, nevoľnosť, vracanie a pleurálny výpotok.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

AR sú uvedené podľa MedDRA tried orgánových systémov. V rámci každej triedy orgánových systémov sú AR zoradené podľa frekvencie, začínajúc s najčastejšími reakciami, pomocou nasledujúcej konvencie (CIOMS III): veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

AML

V tabuľke 3 sú uvedené kategórie frekvencie AR hlásených v štúdiu fázy III u pacientov s novodiagnostikovanou AML s FLT3 mutáciou a počas postmarketingových skúseností.

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie pozorované pri AML

Nežiaduca reakcia	Všetky stupne	3./4. stupeň	Kategória frekvencie
	Rydapt + chemo n=229 ¹ %	Rydapt + chemo n=345 ¹ %	
Infekcie a nákazy			
Infekcia súvisiaca s použitím zdravotníckej pomôcky	24	15,7	Veľmi časté
Infekcia horných dýchacích ciest	5,2	0,6	Časté
Neutropenická sepsa	0,9	3,5	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Febrilná neutropénia	83,4	83,5	Veľmi časté
Petechie	35,8	1,2	Veľmi časté
Lymfopénia	16,6	20	Veľmi časté
Poruchy imunitného systému			
Precitlivenosť	15,7	0,6	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy			
Hyperurikémia	8,3	0,6	Časté
Psychické poruchy			
Insomnia	12,2	0	Veľmi časté
Poruchy nervového systému			
Bolesť hlavy	45,9	2,6	Veľmi časté
Synkopa	5,2	4,6	Časté
Tremor	3,9	0	Časté
Poruchy oka			
Opuch očného viečka	3,1	0	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Hypotenzia	14,4	5,5	Veľmi časté
Sínusová tachykardia	9,6	1,2	Časté
Hypertenzia	7,9	2,3	Časté
Perikardiálna efúzia	3,5	0,6	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Epistaxa	27,5	2,6	Veľmi časté
Bolesť hrtana	11,8	0,6	Veľmi časté
Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída ²	11,4	4,9	Veľmi časté
Dyspnoe	10,9	5,5	Veľmi časté
Pleurálny výpotok	5,7	0,9	Časté
Nazofaryngitída	8,7	0	Časté
Syndróm akútnej dychovej tiesne	2,2	2,3	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Nauzea	83,4	5,8	Veľmi časté
Vracanie	60,7	2,9	Veľmi časté
Stomatitída	21,8	3,5	Veľmi časté
Bolesť v hornej časti brucha	16,6	0	Veľmi časté
Hemoroidy	15,3	1,4	Veľmi časté
Anorektálny diskomfort	7	0,9	Časté
Abdominálny diskomfort	3,5	0	Časté

Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Exfoliatívna dermatitída	61,6	13,6	Veľmi časté
Hyperhidróza	14,4	0	Veľmi časté
Suchá koža	7	0	Časté
Keratitída	6,6	0,3	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Bolesť chrbta	21,8	1,4	Veľmi časté
Artralgia	14	0,3	Veľmi časté
Bolesti kostí	9,6	1,4	Časté
Bolesť v končatinách	9,6	1,4	Časté
Bolesť krku	7,9	0,6	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Pyrexia	34,5	3,2	Veľmi časté
Trombóza súvisiaca s katétrom	3,5	2	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Znížený hemoglobín*	97,3	78,5	Veľmi časté
Znížený ANC*	86,7	85,8	Veľmi časté
Zvýšená ALT*	84,2	19,4	Veľmi časté
Zvýšená AST*	73,9	6,4	Veľmi časté
Hypokaliémia*	61,7	13,9	Veľmi časté
Hyperglykémia	20,1	7	Veľmi časté
Hypernatriémia*	20	1,2	Veľmi časté
Predĺžený interval QT na elektrokardiograme ³	19,7	5,8	Veľmi časté
Predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas	12,7	2,6	Veľmi časté
Hyperkalcémia*	6,7	0,6	Časté
Zvýšená telesná hmotnosť	6,6	0,6	Časté
<p>¹V centrách klinických skúšaní v Severnej Amerike sa zaznamenávali všetky stupne 13 vopred určených nežiaducich udalostí. Pri všetkých ostatných nežiaducich udalostiach sa zaznamenávali len udalosti 3. a 4. stupňa. Preto sú nežiaduce udalosti všetkých stupňov zhrnuté len u pacientov v centrách klinických skúšaní mimo Severnej Ameriky, zatiaľ čo nežiaduce udalosti 3. a 4. stupňa sú zhrnuté u pacientov vo všetkých centrách klinických skúšaní.</p> <p>²Tieto AR boli zaradené po identifikácii z postmarketingových sledovaní. Intersticiálna choroba pľúc bola zistená z postmarketingových skúseností s Rydaptom prostredníctvom spontánne hlásených prípadov a z prípadov z literatúry. Vo fáze III štúdie neboli hlásené žiadne prípady intersticiálnej choroby pľúc.</p> <p>³Tieto AR boli zaradené po identifikácii z postmarketingových sledovaní.</p> <p>* Frekvencia je založená na laboratórnych hodnotách.</p>			

ASM, SM-AHN a MCL

V tabuľke 4 sú uvedené kategórie frekvencie AR na základe údajov zhromaždených z dvoch štúdií u pacientov s ASM, SM-AHN a MCL.

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie pozorované v ASM, SM-AHN a MCL

Nežiaduce reakcie	Rydapt (100 mg dvakrát denne) N=142		Kategória frekvencie
	Všetky stupne %	stupne 3./4. %	
Infekcie a nákazy			
Infekcia močových ciest	13	2,8	Veľmi časté
Infekcia horných dýchacích ciest	11	1,4	Veľmi časté
Pneumónia	8,5	7,0	Časté
Sepsa	7,7	7,7	Časté
Bronchitída	5,6	0	Časté
Orálny herpes	4,9	0	Časté
Cystitída	4,2	0	Časté
Sinusitída	4,2	0,7	Časté
Eryzipel	3,5	1,4	Časté
Herpes zoster	3,5	0,7	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Febrilná neutropénia	7,7	7,0	Časté
Poruchy imunitného systému			
Precitlivenosť	2,1	0	Časté
Anafylaktický šok	0,7	0,7	Menej časté
Poruchy nervového systému			
Bolesť hlavy	26	1,4	Veľmi časté
Závraty	13	0	Veľmi časté
Porucha pozornosti	7	0	Časté
Tremor	6,3	0	Časté
Poruchy ucha a labyrintu			
Vertigo	4,9	0	Časté
Poruchy ciev			
Hypotenzia	9,2	2,1	Časté
Hematóm	6,3	0,7	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Dyspnoe	18	5,6	Veľmi časté
Kašeľ	16	0,7	Veľmi časté
Pleurálny výpotok	13	4,2	Veľmi časté
Epistaxa	12	2,8	Veľmi časté
Orofaryngálna bolesť	4,2	0	Časté
Intersticiálna choroba pľúc/Pneumonitída ¹	2,1	0	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Nauzea	82	5,6	Veľmi časté
Vracanie	68	5,6	Veľmi časté
Hnačka	51	6,3	Veľmi časté
Zápcha	29	0,7	Veľmi časté
Dyspepsia	5,6	0	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	4,2	3,5	Časté

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Periférny edém	35	3,5	Veľmi časté
Únava	31	8,5	Veľmi časté
Pyrexia	27	4,2	Veľmi časté
Asténia	4,9	0,7	Časté
Zimnica	4,9	0	Časté
Edém	4,2	0,7	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Hyperglykémia (nie nalačno)*	93,7	19,0	Veľmi časté
Znížený absolútny počet lymfocytov*	73,2	45,8	Veľmi časté
Znížený ANC*	58,5	26,8	Veľmi časté
Zvýšený celkový bilirubín*	40,1	4,9	Veľmi časté
Zvýšená lipáza*	39,4	17,6	Veľmi časté
Zvýšená AST*	33,8	2,8	Veľmi časté
Zvýšená ALT*	33,1	3,5	Veľmi časté
Zvýšená amyláza*	20,4	7,0	Veľmi časté
Predĺžený interval QT na elektrokardiograme ¹	10,6	0,7	Veľmi časté
Zvýšená telesná hmotnosť	5,6	2,8	Časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			
Kontúzia	6,3	0	Časté
Pád	4,2	0,7	Časté
* Frekvencia je založená na laboratórnych hodnotách.			
¹ Tieto AR boli zaradené po identifikácii z postmarketingových sledovaní.			

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy gastrointestinálneho traktu

U pacientov s AML, ASM, SM-AHN a MCL sa pozorovala nauzea, vracanie a hnačka. U pacientov s ASM, SM-AHN a MCL viedli tieto udalosti k úprave dávky alebo prerušeniu liečby u 26 % a k ukončeniu liečby u 4,2 % pacientov. Väčšina udalostí sa vyskytla počas prvých 6 mesiacov liečby a boli liečiteľné podpornými profylaktickými liekmi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Hlásené skúsenosti s predávkovaním u ľudí sú veľmi obmedzené. Jednotlivé dávky až do 600 mg sa podávali s akceptovateľnou akútnou tolerabilitou. Pozorovanými nežiaducimi reakciami boli hnačka, bolesť brucha a vracanie.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum midostaurínu. V prípade predávkovania sa pacienti musia starostlivo sledovať kvôli prejavom alebo príznakom nežiaducich reakcií, a musí sa začať vhodná symptomatická a podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX10

Mechanizmus účinku

Midostaurín inhibuje viaceré receptory tyrozínkinázy, vrátane FLT3 a KIT kinázy. Midostaurín inhibuje signalizáciu receptorov FLT3 a indukuje zastavenie bunkového cyklu a apoptózu v leukemických bunkách, ktoré exprimujú mutantné receptory FLT3 ITD alebo TKD alebo zvýšenou expresiou receptorov FLT3 nezmutovaného - divokého typu. Údaje *in vitro* naznačujú, že midostaurín inhibuje D816V mutantné KIT receptory pri expozíciách, ktoré sa dosahujú u pacientov (priemerná dosiahnutá expozícia vyššia ako IC_{50}). Údaje *in vitro* naznačujú, že KIT receptory divokého typu sú inhibované v oveľa menšej miere pri týchto koncentráciách (priemerná dosiahnutá expozícia nižšia ako IC_{50}). Midostaurín interferuje s aberantnou KIT D816V-sprostredkovanou signalizáciou a inhibuje proliferáciu a prežívanie mastocytov a uvoľňovanie histamínu.

Okrem toho midostaurín inhibuje niekoľko ďalších receptorov tyrozínkinázy, ako je PDGFR (receptor pre rastový faktor odvodený od trombocytov) alebo VEGFR2 (receptor 2 pre vaskulárny endoteliálny rastový faktor), ako aj členov skupiny serín/treonínkináz PKC (proteínkinázy C). Midostaurín sa viaže na katalytické domény týchto kináz a inhibuje mitogénnu signalizáciu príslušných rastových faktorov v bunkách, čo vedie k zastaveniu rastu.

Midostaurín v kombinácii s chemoterapeutikami (cytarabín, doxorubicín, idarubicín a daunorubicín) viedol k synergickej inhibícii rastu bunkových línií AML s expresiou FLT3-ITD.

Farmakodynamické účinky

Dva hlavné metabolity boli identifikované na myšiacich modeloch a u ľudí, t.j. CGP62221 a CGP52421. V proliferačných testoch s bunkami s expresiou FLT3-ITD, CGP62221 preukázal podobnú účinnosť v porovnaní s materskou zlúčeninou, avšak CGP52421 bol približne 10-násobne menej účinný.

Elektrofyziológia srdca

Štúdia zameraná na QT u 192 zdravých jedincov s dávkou 75 mg dvakrát denne neukázala klinicky významné predĺženie QT spôsobené midostaurínom a CGP62221, ale trvanie štúdie nebolo dostatočne dlhé, aby sa odhadli účinky dlhodobého pôsobiaceho metabolitu CGP52421 na predĺženie QTc. Zmena oproti východiskovému QTcF s koncentráciou midostaurínu a oboma metabolitmi bola preto ďalej skúmaná v štúdiu fázy II u 116 pacientov s ASM, SM-AHN alebo MCL. Midostaurín, CGP62221 ani CGP52421 s mediánom maximálnych koncentrácií C_{min} dosiahnutým pri dávke 100 mg dvakrát denne nepreukázali schopnosť spôsobiť klinicky významné predĺženie QTcF, pretože horné hranice predpokladanej zmeny v týchto hladinách koncentrácií boli menej ako 10 ms (5,8; 2,4 a 4,0 ms, v uvedenom poradí). V populácii s ASM, SM-AHN a MCL malo 25,4 % pacientov najmenej jedno EKG meranie s QTcF väčším ako 450 ms a 4,7 % väčším ako 480 ms.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

AML

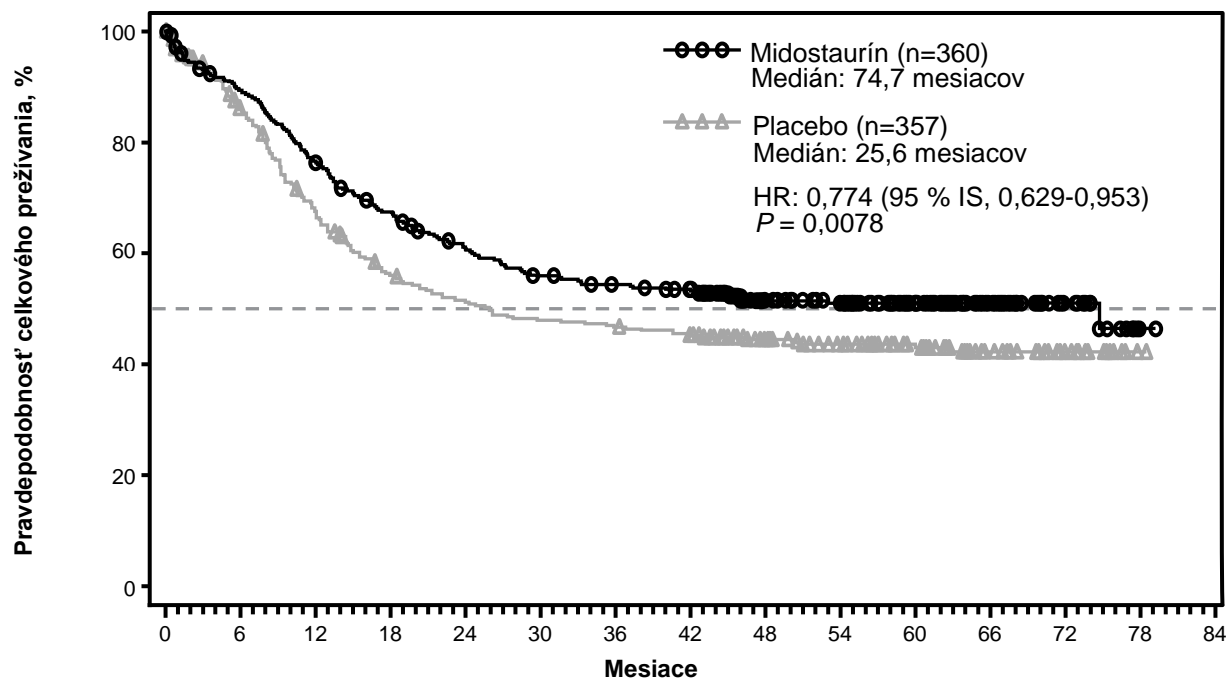
Účinnosť a bezpečnosť midostaurínu v kombinácii so štandardnou chemoterapiou v porovnaní s placebom so štandardnou chemoterapiou a v monoterapii ako udržiavacia liečba sa hodnotila u 717 pacientov (vo veku 18 až 60 rokov) v randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdií fázy III. Pacienti s novodiagnostikovanou AML s mutáciou FLT3, stanovenou testom v klinickej štúdií, boli randomizovaní (1:1) na liečbu midostaurínom 50 mg dvakrát denne (n=360) alebo placebom (n=357) následne v kombinácii so štandardnou indukciou daunorubicínom (60 mg/m² denne 1.-3. deň) / cytarabínom (200 mg/m² denne 1.-7. deň) a konsolidáciou vysokou dávkou cytarabínu (3 g/m² každých 12 hodín 1., 3., 5. deň), nasledované pokračujúcou liečbou midostaurínom alebo placebom podľa počiatočného zadania až do 12 ďalších cyklov (28 dní/cyklus). Kým do štúdie boli zaradení pacienti s rôznymi cytogenetickými abnormalitami súvisiacimi s AML, pacienti s akútnou promyelocytovou leukémiou (M3) alebo AML súvisiacou s liečbou boli zo štúdie vylúčení. Pacienti boli rozdelení podľa stavu mutácie FLT3: TKD, ITD s alelickým pomerom <0,7 a ITD s alelickým pomerom ≥0,7.

Tieto dve liečebné skupiny boli všeobecne vyvážené vzhľadom na východiskové, demografické charakteristiky ochorenia. Medián veku pacientov bol 47 rokov (rozmedzie: 18 až 60 rokov), väčšina pacientov mala výkonnostný stupeň ECOG 0 alebo 1 (88,3 %) a väčšina pacientov mala *de novo* AML (95 %). Z pacientov, u ktorých bola zaznamenaná rasa, 88,1 % boli belosi. Väčšina pacientov (77,4 %) mala mutácie FLT3-ITD, z nich najviac (47,6 %) malo nízky alelický pomer (<0,7), a 22,6 % pacientov malo mutácie FLT3-TKD. Mužov bolo 48 % v ramene s midostaurínom a 41 % v ramene s placebom.

Pacienti, ktorí pokračovali transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (SCT, Stem Cell Transplant), ukončili liečbu v rámci štúdie pred začatím skúšobného režimu SCT. Celková miera SCT bola 59,4 % (214/360) pacientov v ramene s midostaurínom a štandardnou chemoterapiou oproti 55,2 % (197/357) v ramene s placebom a štandardnou chemoterapiou. Všetci pacienti boli sledovaní pre určenie doby prežívania.

Primárnym ukazovateľom v tejto štúdií bolo celkové prežívanie (OS, Overall Survival), zistené od dátumu randomizácie až do úmrtia z akejkoľvek príčiny. Primárna analýza sa vykonala minimálne po približne 3,5 rokoch od randomizácie posledného pacienta. Štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie OS s 23 % znížením rizika úmrtia pre midostaurín so štandardnou chemoterapiou v porovnaní s placebom so štandardnou chemoterapiou (pozri tabuľku 6 a obrázok 1).

Obrázok 1 Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania, necenzurovaná pre SCT



Pacienti s rizikom

Mesiace	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Midostaurín	360	314	269	234	208	189	181	174	133	120	77	50	22	1	0
Placebo	357	284	221	179	163	152	148	141	110	95	71	45	20	1	0

Hlavným sekundárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez udalosti (EFS; Event-Free survival, EFS udalosť je definovaná ako nedosiahnutie úplnej remisie (CR, Complete Remission) v priebehu 60 dní od začatia liečby podľa protokolu, alebo relaps, alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny). EFS ukázalo štatisticky signifikantné zlepšenie pri midostauríne so štandardnou chemoterapiou oproti placebo so štandardnou chemoterapiou (HR: 0,78 [95 % IS, 0,66 až 0,93] p = 0,0024) a medián EFS 8,2 mesiacov a 3,0 mesiace, v uvedenom poradí; pozri tabuľku 5.

Tabuľka 5 Účinnosť midostaurínu pri AML

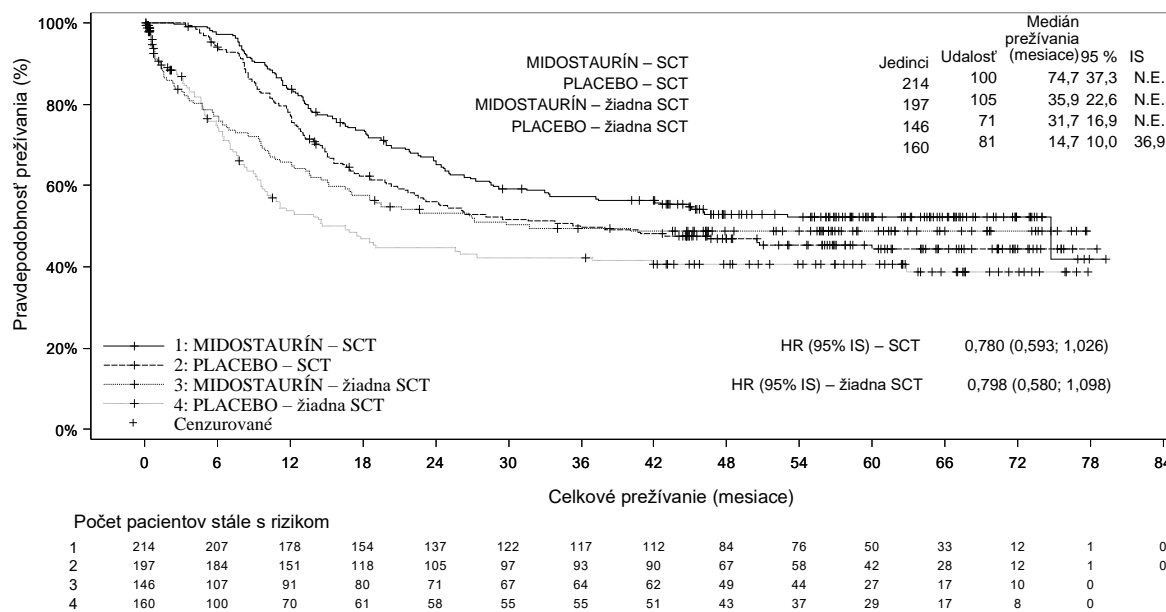
Parameter účinnosti	Midostaurín n=360	Placebo n=357	HR* (95 % IS)	P- hodnota [‡]
Celkové prežívanie (OS)¹				
Medián OS v mesiacoch (95 % IS)	74,7 (31,5; NE)	25,6 (18,6; 42,9)	0,77 (0,63; 0,95)	0,0078
Kaplanove-Meierove odhady po 5 rokoch (95 % IS)	0,51 (0,45; 0,56)	0,43 (0,38; 0,49)		
Prežívanie bez udalosti (EFS)²				
Medián EFS v mesiacoch s ohľadom na CR v priebehu 60 dní od začatia liečby (95 % IS)	8,2 (5,4; 10,7)	3,0 (1,9; 5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,0024
Medián EFS v mesiacoch s ohľadom na CR kedykoľvek počas indukcie (95 % IS)	10,2 (8,1; 13,9)	5,6 (2,9; 6,7)	0,73 (0,61; 0,87)	0,0001
Prežívanie bez ochorenia (<i>disease free survival, DFS</i>)				
Medián DFS v mesiacoch (95 % IS)	26,7 (19,4; NE)	15,5 (11,3; 23,5)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0051
Úplná remisia (CR)				
v priebehu 60 dní od začatia liečby (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073 [§]
kedykoľvek počas indukcie (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 [§]
Kumulatívny výskyt relapsu (<i>cumulative incidence of relapse, CIR</i>)				
Medián (95 % IS)	NE (25,7; NE)	17,6 (12,7; 46,3)	0,68 (0,52; 0,89)	0,0023
¹ primárny ukazovateľ; ² hlavný sekundárny ukazovateľ; NE (NE, Not Estimated): nestanovené				
*Pomer rizík (HR, Hazard Ratio) odhadnutý pomocou Coxovho regresného modelu stratifikovaného podľa randomizácie faktora mutácie FLT3.				
[‡] 1-stranná p-hodnota vypočítaná pomocou log-rank testu stratifikovaného podľa randomizácie faktora mutácie FLT3.				
[§] Nesignifikantné				

Bol zaznamenaný trend zvýhodňujúci midostaurín vo výskyte CR do 60. dňa v ramene s midostaurínom (58,9 % oproti 53,5 %; p = 0,073), ktorý pokračoval pri zväžení všetkých CR počas indukcie (65,0 % oproti 58,0 %; p = 0,027). Okrem toho u pacientov, ktorí dosiahli úplnú remisiu počas indukcie, bol kumulatívny výskyt relapsu po 12 mesiacoch 26 % v ramene s midostaurínom oproti 41 % v ramene s placebom.

Analýza citlivosti OS a EFS pri cenzurovaní v čase SCT tiež podporila klinický prínos midostaurínu a štandardnej chemoterapie oproti placebo.

Výsledky OS podľa stavu SCT sú zobrazené na obrázku 2. Pre EFS, zohľadňujúc úplnú remisiu do 60. dňa od začiatku liečby v štúdií, boli HR 0,602 (95 % IS: 0,372; 0,974) u pacientov s SCT a 0,827 (95 % IS: 0,689; 0,993) u pacientov bez SCT priaznivejšie pri midostauríne.

Obrázok 2 Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa stavu SCT v AML



V analýze podskupín sa nepozoroval žiadny zjavný prínos pre OS u žien, avšak prínos liečby sa pozoroval u žien pri všetkých sekundárnych ukazovateľoch účinnosti (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6 Prehľad OS, EFS, CR, DFS a CIR podľa pohlavia pri AML

Ukazovateľ	Celkove 95 % IS	Muži 95 % IS	Ženy 95 % IS
OS (HR)	0,774 (0,629; 0,953)	0,533 (0,392; 0,725)	1,007 (0,757; 1,338)
EFS (indukcia CR) (HR)	0,728 (0,613; 0,866)	0,660 (0,506; 0,861)	0,825 (0,656; 1,037)
Indukcia CR (OR)	0,743* (0,550; 1,005)	0,675* (0,425; 1,072)	0,824* (0,552; 1,230)
DFS (indukcia CR) (HR)	0,663 (0,516; 0,853)	0,594 (0,408; 0,865)	0,778 (0,554; 1,093)
CIR (indukcia CR) (HR)	0,676 (0,515; 0,888)	0,662 (0,436; 1,006)	0,742 (0,516; 1,069)

*Pomer šanci vypočítaný ako (neúplná remisia po liečbe/úplná remisia po liečbe) / (neúplná remisia pri placebe/úplná remisia pri placebe)

HR=pomer rizík (Hazard ratio); OR=pomer šanci (odds ratio)

Účinnosť a bezpečnosť sa hodnotila u pacientov vo veku >60-70 rokov ako súčasť v investigátorom iniciovanej štúdií fázy II s jedným ramenom s midostaurínom v kombinácii s intenzívnou indukciou, konsolidáciou vrátane alogénnej transplantácie kmeňových buniek (SCT, stem cell transplantation) a liečiva v monoterapii na udržiavanie u pacientov s FLT3-ITD mutovanou AML. Na základe záverečnej analýzy bola u pacientov starších ako 60 rokov (128 zo 440 pacientov) miera EFS po 2 rokoch (primárny ukazovateľ) 34 % (95 % IS: 27; 44) a medián OS 22,7 mesiacov.

ASM, SM-AHN a MCL

Účinnosť midostaurínu u pacientov s ASM, SM-AHN a MCL, súhrnne označované ako pokročilá systémová mastocytóza (SM), sa hodnotila v dvoch otvorených („open-label“), multicentrických štúdiách s jedným ramenom (celkovo 142 pacientov).

Pivotná štúdia bola multicentrická štúdia fázy II s jedným ramenom u 116 pacientov s pokročilou SM (štúdia CPKC412D2201). Midostaurín sa podával perorálne v dávke 100 mg dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo netolerovateľnej toxicity. Zo 116 pacientov zaradených do štúdie, 89 pacientov bolo vhodných na hodnotenie odpovede na liečbu a tvorili populáciu primárnej účinnosti. Z nich 73 pacientov malo ASM (57 s AHN) a 16 pacientov malo MCL (6 s AHN). Medián veku v populácii primárnej účinnosti bol 64 rokov približne s polovicou pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Približne jedna tretina (36 %) dostávala pred tým antineoplastickú liečbu ASM, SM-AHN alebo MCL. Na začiatku štúdie malo v populácii primárnej účinnosti 65 % pacientov >1 merateľný C nález (trombocytopénia, hypoalbuminémia, anémia, vysoká celková hladina bilirubínu, anémia závislá od transfúzií, pokles hmotnosti, neutropénia, vysoká hladina ALT alebo vysoká hladina AST). KIT D816V mutácia bola zistená u 82 % pacientov.

Primárnym ukazovateľom bola celková miera odpovede (ORR, Overall Response Rate). Miera odpovede bola hodnotená na základe modifikovaných Valentových a Chesonových kritérií a odpovede boli posudzované kontrolnou komisiou štúdie. Sekundárne ukazovatele zahŕňali trvanie odpovede, čas do odpovede a celkové prežívanie. Odpovede na midostaurín sú uvedené v tabuľke 7. Aktivita sa pozorovala bez ohľadu na počet predchádzajúcich terapií a prítomnosť alebo neprítomnosť AHN. Potvrdené odpovede sa pozorovali u pacientov s pozitívnou mutáciou KIT D816V (ORR=63 %), ako aj u pacientov s divokým typom alebo neznámou KIT D816V (ORR=43,8 %). Avšak medián prežívania u pacientov s pozitívnou KIT D816V bol dlhší, t.j. 33,9 mesiacov (95 % IS: 20,7; 42) ako u pacientov s divokým typom alebo neznámou KIT D816V bol 10 mesiacov (95 % IS: 6,9; 17,4). Štyridsaťšesť percent pacientov malo pokles infiltrácie do kostnej drene, ktorý prekročoval 50 %, a 58 % malo pokles sérových hladín tryptázy, ktorý prekročoval 50 %. Objem sleziny sa znížil o ≥ 10 % u 68,9 % pacientov s aspoň 1 posúdením od začiatku (26,7 % pacientov malo zníženie o ≥ 35 %, čo koreluje s 50 % poklesom pri palpácii).

Medián času do odpovede bol 0,3 mesiaca (rozpätie: 0,1 až 3,7 mesiacov). Medián trvania sledovania bol 43 mesiacov.

Tabuľka 7 Účinnosť midostaurínu pri ASM, SM-AHN a MCL: populácia primárnej účinnosti

	Všetci N=89	ASM N=16	SM-AHN N=57	MCL N=16
Primárny ukazovateľ				
Celková odpoveď, n (%)	53 (59,6)	12 (75,0)	33 (57,9)	8 (50,0)
(95% IS)	(48,6; 69,8)	(47,6; 92,7)	(44,1; 70,9)	(24,7; 75,3)
Hlavná odpoveď, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Čiastočná odpoveď, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Stabilizované ochorenie, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Progresívne ochorenie, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Sekundárne ukazovatele				
Medián trvania odpovede, mesiace (95 % IS)	18,6 (9,9; 34,7)	36,8 (5,5; NE)	10,7 (7,4; 22,8)	NR (3,6; NE)
Medián celkového prežívania, mesiace (95 % IS)	26,8 (17,6; 34,7)	51,1 (28,7; NE)	20,7 (16,3; 33,9)	9,4 (7,5; NE)
Kaplanove-Meierove odhady po 5 rokoch (95 % IS)	26,1 (14,6; 39,2)	34,8 (1,7; 76,2)	19,9 (8,6; 34,5)	33,7 (12,3; 56,8)
NE: neodhadnuté, NR (NR, Not Reached): nedosiahnuté				
Pacienti, ktorí dostávali inú antineoplastickú liečbu, ako bola v štúdiu, boli považovaní za pacientov s progresiou v čase novej liečby.				

Hoci štúdia bola navrhnutá tak, aby bola hodnotená pomocou Valentových a Chesonových modifikovaných kritérií, ako *post-hoc* exploračná analýza, účinnosť sa hodnotila tiež podľa Medzinárodnej pracovnej skupiny pre výskum myeloproliferatívnych novotvarov za rok 2013 a kritérií zhody Európskej kompetenčnej siete pre liečbu mastocytózy (IWG-MRT-ECNM, International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis). Odpoveď na Rydapt sa stanovila použitím výpočtového algoritmu aplikovaného bez akéhokoľvek posudzovania. Zo 116 pacientov malo 113 C nález definovaný podľa kritérií IWG odpovede (okrem ascitu ako C nálezu). Všetky odpovede boli posúdené a vyžadovali 12-týždňové potvrdenie (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8 Účinnosť midostaurínu pri ASM, SM-AHN a MCL podľa kritérií zhody IWG-MRT-ECNM použitím algoritmického prístupu

	Všetci hodnotení pacienti N=113	ASM N=15	SM-AHN N=72	MCL N=21	Neznámy podtyp N=5
Celková miera odpovede, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(95 % IS)	(20,2; 37,6)	(32,3; 83,7)	(12,2; 32,0)	(14,6; 57,0)	(0,5; 71,6)
Najlepšia celková odpoveď, n (%)					
Úplná remisia	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Čiastočná remisia	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Klinické zlepšenie	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Trvanie odpovede*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
medián (95 % IS)	NE (27,0; NE)	36,8 (10,3; 36,8)	NE (17,3; NE)	NE (4,1; NE)	NE
Celkové prežívanie					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
medián (95 % IS)	29,9 (20,3; 42,0)	51,1 (28,7; NE)	22,1 (16,8; 32,2)	22,6 (8,3; NE)	NE

*Doba pre potvrdenie odpovedí: 12 týždňov

Analýza vylučuje ascites ako C nález.

Pacienti, ktorí dostávali inú antineoplastickú liečbu, ako bola v štúdiu, boli považovaní za pacientov s progresiou v čase novej liečby.

Podporná štúdia bola multicentrická, otvorená („open-label“) štúdia fázy II s jedným ramenom u 26 pacientov s ASM, SM-AHN a MCL (CPKC412A2213). Midostaurín sa podával perorálne v dávke 100 mg dvakrát denne v cykloch pozostávajúcich z 28 dní. Nedostatok hlavnej odpovede (MR, Major Response) alebo čiastočnej odpovede (PR, Partial Response) na konci druhého cyklu vyžadoval prerušenie liečby v štúdiu. Dvadsať (76,9 %) pacientov malo ASM (17 [85 %] s AHN) a 6 pacientov (23,1 %) malo MCL (2 [33,3 %] s AHN). Medián veku bol 64,5 rokov s polovicou pacientov vo veku ≥ 65 rokov). Na začiatku štúdie malo 88,5 % >1 C nález a 69,2 % dostávalo predtým aspoň jednu antineoplastickú liečbu.

Primárnym ukazovateľom bola ORR hodnotená pomocou Valentových kritérií počas prvých dvoch cyklov liečby. Devätnásť pacientov (73,1 %; 95 % IS=[52,2; 88,4]) dosiahlo odpoveď v priebehu prvých dvoch cyklov liečby (13 MR; 6 PR). Medián trvania sledovania bol 73 mesiacov a medián trvania odpovede sa nedosiahol. Medián celkového prežívania bol 40,0 mesiacov (prežívanie sa sledovalo u pacientov počas jedného roka po ukončení liečby).

Pediatrická populácia

V štúdií fázy II sa midostaurín skúmal v kombinácii s chemoterapiou u novodiagnostikovaných pediatrických pacientov s AML s mutáciou FLT3. Spomedzi troch pacientov s AML s mutáciou FLT3 zaradených do štúdie sa u dvoch pacientov (vo veku 10 a 14 rokov) vyskytli toxicity limitujúce dávku (DLT, dose limiting toxicities) po druhom indukčnom cykle s midostaurínom (v dávke 30 mg/m² dvakrát denne) v kombinácii s chemoterapiou (obsahujúcou cytarabín 2 g/m²/deň, 1. - 5. deň; fludarabín 30 mg/m²/deň, 1. - 5. deň a idarubicín 12 mg/m²/deň, 2., 4. a 6. deň). U oboch pacientov došlo k výrazne oneskorenému hematologickému zotaveniu (t.j. predĺžená trombocytopenia 4. stupňa trvajúca 44 dní u prvého pacienta a 51 dní u druhého pacienta a neutropénia 4. stupňa trvajúca 46 dní u druhého pacienta). V prvom indukčnom cykle dostávali obaja pacienti midostaurín v kombinácii s cytarabínom, etopozidom a idarubicínom.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rydaptom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu malígnej mastocytózy a mastocytovej leukémie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rydaptom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu akútnej myeloidnej leukémie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Midostaurín je zlúčenina s dobrou absorpciou a zlou rozpustnosťou. Dva z jeho metabolitov preukázali farmakologické aktivity (CGP52421 a CGP62221). Po viacnásobných dávkach boli farmakokinetika midostaurínu a CGP62221 časovo závislé, s počiatočným zvýšením pozorovaným v prvom týždni, po ktorom nasledoval pokles koncentrácií až do dosiahnutia rovnovážneho stavu na 28 deň. Nezdá sa, že koncentrácie CGP52421 klesajú tak výrazne ako pri midostauríne a CGP62221.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť midostaurínu po perorálnom podaní nie je známa.

U ľudí bola absorpcia midostaurínu rýchla po perorálnom podaní, T_{max} celkovej rádioaktivity sa pozorovala 1-3 hodiny po podaní dávky. Analýza farmakokinetiky populácie ukázala, že absorpcia u pacientov bola nižšia ako úmerná dávke pri dávkach >50 mg dvakrát denne.

U zdravých jedincov, po podaní jednorazovej dávky 50 mg midostaurínu s jedlom, AUC midostaurínu sa zvýšila na 20 800 ng*h/ml a C_{max} sa znížila na 963 ng/ml (pozri časť 4.5). Podobne sa pri CGP52421 a CGP62221 AUC zvýšila na 19000 a 29200 ng*h/ml a C_{max} sa znížila na 172 a 455 ng/ml, v uvedenom poradí. Čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie sa tiež predĺžil v prítomnosti jedla s vysokým obsahom tuku. T_{max} sa predĺžil pri všetkých látkach, medián T_{max} midostaurínu bol 3 h a pri CGP52421 a CGP62221 sa T_{max} predĺžil na 6 a 7 hodín, v uvedenom poradí.

V klinických štúdiách sa účinnosť a bezpečnosť Rydaptu skúmala po podaní s ľahkým jedlom. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 100 mg midostaurínu po jedle pacientom s ASM, SM-AHN a MCL boli pri midostauríne hodnoty AUC_{inf} 49600 ng*h/ml, C_{max} 2940 ng/ml a T_{max} 3 h. Pri CGP52421 boli hodnoty AUC_{0-12h} 2770 ng*h/ml a C_{max} 299 ng/ml. Pri CGP62221 boli hodnoty AUC_{0-12h} 8700 ng*h/ml a C_{max} 931 ng/ml. Po opakovanom podávaní perorálnych dávok 100 mg midostaurínu dvakrát denne boli hodnoty C_{min,ss} midostaurínu v plazme u pacientov s AML a ASM, SM-AHN, MCL 919 a 1060 ng/ml, v uvedenom poradí. Pri CGP62221 boli C_{min,ss} u populácií s AML a ASM, SM-AHN, MCL 1610 ng/ml a 2020 ng/ml, v uvedenom poradí. Pri CGP52421 boli C_{min,ss} u populácií s AML a ASM, SM-AHN, MCL 8630 ng/ml a 2860 ng/ml, v uvedenom poradí.

Distribúcia

Midostaurín má distribúciu v tkanivách s geometrickým priemerom 95,2 l (Vz/F). Midostaurín a jeho metabolity sú distribuované najmä v plazme skôr ako v červených krvinkách. Údaje *in vitro* preukázali, že viac ako 98 % midostaurínu sa viaže na proteíny v plazme, ako je albumín, α 1-kyslý glykoproteín (AGP, Acid Glycoprotein) a lipoproteín.

Biotransformácia

Midostaurín sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 prevažne oxidáciou. Hlavné zložky v plazme zahŕňajú midostaurín a dva hlavné aktívne metabolity, CGP62221 (prostredníctvom O-demetylácie) a CGP52421 (prostredníctvom hydroxylácie), predstavujúce 27,7 \pm 2,7 % a 38,0 \pm 6,6 %, v uvedenom poradí, celkovej plazmatickej expozície pri 96 hodinách po jednorazovej dávke 50 mg midostaurínu.

Eliminácia

Medián terminálnych polčasov midostaurínu, CGP62221 a CGP52421 v plazme je približne 20,9; 32,3 a 471 hodín. Priemerný zdanlivý plazmatický klírens (CL/F) bol u zdravých jedincov 2,4-3,1 l/h. U pacientov s AML a ASM, SM-AHN a MCL boli populačné farmakokinetické odhady pre klírens midostaurínu v rovnovážnom stave 5,9 l/h a 4,4 l/h, v uvedenom poradí. Výsledky zo štúdie hmotnostnej rovnováhy u ľudí indikujú, že vylučovanie stolicou je hlavnou cestou vylučovania (78 % dávky), a väčšinou vo forme metabolitov (73 % dávky), zatiaľ čo nezmenený midostaurín predstavuje 3 % dávky. Len 4 % dávky sa vylučujú močom.

Linearita/nelinearita

Midostaurín a jeho metabolity všeobecne nepreukázali žiadnu významnú odchýlku od proporcionality dávky po jednorazovej dávke v rozsahu 25 mg až 100 mg. Avšak po viacnásobných dávkach v rozsahu dávok 50 mg až 225 mg denne bolo zvýšenie expozície nižšie ako dávke úmerné.

Po viacnásobných perorálnych dávkach ukázal midostaurín časovo závislú farmakokinetiku s počiatočným zvýšením plazmatických koncentrácií počas prvého týždňa (maximálna C_{min}) s následným poklesom času do rovnovážneho stavu po približne 28 dňoch (2,5-násobný pokles). Aj keď presný mechanizmus klesajúcej koncentrácie midostaurínu nie je jasný, je pravdepodobné, že môže byť dôsledkom autoindukčných vlastností midostaurínu a jeho dvoch aktívnych metabolitov CGP52421 a CGP62221 na CYP3A4. Farmakokinetika metabolitu CGP62221 preukázala podobný model. Koncentrácia CGP52421 sa však zvýšila až 2,5-násobne pri ASM, SM-AHN a MCL a až 9-násobne pri AML, v porovnaní s midostaurínom po jednom mesiaci liečby.

In vitro hodnotenie potenciálu liekových interakcií

Na základe údajov *in vitro* sa midostaurín a jeho aktívne metabolity, CGP52421 a CGP62221, považujú za inhibítory CYP1A2 a CYP2E1 a induktory CYP2B6 (indukcia sprostredkovaná CAR) a CYP1A2 (indukcia sprostredkovaná AhR).

In vitro experimenty preukázali, že midostaurín, CGP52421 a CGP62221 môžu potenciálne inhibovať BCRP a BSEP. Simulácie využívajúce fyziologicky založené farmakokinetické modely (PBPK, simulations using physiologically-based pharmacokinetic models) predpovedali že midostaurín podávaný v dávke 50 mg alebo 100 mg dvakrát denne v rovnovážnom stave pravdepodobne nespôsobí klinicky významnú inhibíciu OATP1B.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nezistil žiadny významný vplyv veku na farmakokinetiku midostaurínu a jeho dvoch aktívnych metabolitov u pacientov vo veku medzi 65 a 85 rokov. U dospelých pacientov s ASM, SM-AHN a MCL alebo AML sa nevyžaduje na základe veku žiadna úprava dávky midostaurínu.

Pediatrickí pacienti

Rydapt sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich (pozri časť 4.2). Farmakokinetika midostaurínu u pediatrických pacientov bola preskúmaná v štúdií fázy I s eskaláciou dávky v monoterapii u 22 pacientov (12 vo veku 0-2 rokov a 10 vo veku 10-17 rokov) s AML alebo MLL opätovne usporiadanou ALL použitím prístupu populačnej farmakokinetiky. Farmakokinetika midostaurínu bola menšia ako dávka úmerná s dávkami 30 mg/m² a 60 mg/m² po jednorazovej dávke a viacnásobných dávkach. Vzhľadom na obmedzené farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov nie je možné urobiť žiadne porovnanie s farmakokinetikou midostaurínu u dospelých.

Pohlavie

Na základe populačnej farmakokinetickej modelovej analýzy vplyvu pohlavia na klírens midostaurínu a jeho aktívnych metabolitov nebolo žiadne štatisticky významné zistenie a očakávané zmeny v expozícii (<20 %) sa nepovažovali za klinicky relevantné. Na základe pohlavia sa nevyžaduje žiadna úprava dávky midostaurínu.

Rasa/etnická príslušnosť

Neexistujú žiadne rozdiely vo farmakokinetickom profile medzi belochmi a černochochmi. Na základe štúdie fázy I u zdravých japonských dobrovoľníkov sú farmakokinetické profily midostaurínu a jeho metabolitov (CGP62221 a CGP52421) podobné v porovnaní s tými, ktoré sa pozorovali v iných farmakokinetických štúdiách vykonaných u belochov a černochochov. Na základe etnickej príslušnosti sa nevyžaduje žiadna úprava dávky midostaurínu.

Porucha funkcie pečene

Štúdia zameraná na poruchu funkcie pečene hodnotila systémovú expozíciu midostaurínu po perorálnom podaní 50 mg dvakrát denne po dobu 6 dní a jednorazovej dávke 50 mg na 7. deň u jedincov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene na začiatku štúdie (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha, v uvedenom poradí) a po podaní jednorazovej dávky 50 mg u jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) v porovnaní s kontrolnými jedincami s normálnou funkciou pečene. Maximálna koncentrácia sa dosiahla medzi 2 a 3 hodinami po podaní jednorazovej dávky alebo opakovaných dávok vo všetkých skupinách. V 1. deň boli AUC₀₋₁₂ a C_{max} 8 130 ng*h/ml a 1 206 ng/ml, v uvedenom poradí, u zdravých jedincov. AUC₀₋₁₂ sa znížila o 39 % a 36 % u jedincov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, v uvedenom poradí. Na 7. deň bola AUC_{through} (expozícia pod krivkou C_{through} od 1. dňa do 7. dňa) 5 410 ng*h/ml u zdravých jedincov a bola znížená o 35 % a 20 % u jedincov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, v uvedenom poradí. AUC_{tau} sa znížila o 28 % a 20 % na 7. deň, v uvedenom poradí.

Jedinci s ťažkou poruchou funkcie pečene mali nižší geometrický priemer C_{max} a AUC_{inf} midostaurínu v porovnaní s kontrolnou skupinou (C_{max}: 1360 ng/ml, AUC_{inf}: 30100 ng.h/ml). C_{max} a AUC_{inf} midostaurínu sa znížili v priemere o 78% a 59%, v uvedenom poradí, u jedincov s ťažkou poruchou pečene.

Napokon boli analyzované dlhodobé údaje od pacientov použitím metódy populačnej farmakokinetiky. Žiadny vplyv poruchy funkcie pečene nie je možné identifikovať u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v populáciách s ASM, SM-AHN, MCL a AML.

U jedincov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene nedošlo v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene celkovo k žiadnemu zvýšeniu expozície midostaurínu (AUC) a jeho metabolitov (CGP62221 a CGP5242) v plazme. U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene na začiatku štúdie nie je potrebná žiadna úprava dávky. Expozícia midostaurínom a jeho aktívnym metabolitom CGP62221 je podstatne nižšia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene ako u pacientov s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2). Nie sú však k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene ktoré by naznačovali, že je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Renálna eliminácia je menej významným spôsobom eliminácie midostaurínu. Nevykonala sa žiadna štúdia s midostaurínom zameraná na poruchu funkcie obličiek. Uskutočnili sa populačné farmakokinetické analýzy použitím údajov z klinických štúdií u pacientov s AML (n=180) a ASM, SM-AHN a MCL (n=141). Z 321 pacientov sa u 177 pacientov preukázala už existujúca mierna (n=113), stredne ťažká (n=60) alebo ťažká (n=4) porucha funkcie obličiek ($15 \text{ ml/min} \leq \text{klírens kreatinínu [CrCL]} < 90 \text{ ml/min}$). U 144 pacientov sa preukázala normálna funkcia obličiek ($\text{CrCL} > 90 \text{ ml/min}$) na začiatku štúdie. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nebol klírens midostaurínu signifikantne ovplyvnený poruchou funkcie obličiek, a preto nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vzhľadom na dávku limitujúcu toxicitu sa nemohli dosiahnuť hladiny klinickej terapeutickú expozície na zvieratách. Všetky zistenia na zvieratách popísané nižšie sa pozorovali pri expozícii midostaurínu signifikantne nižšej ako terapeutické hladiny.

Farmakologická bezpečnosť a toxicita po jednorazovom/opakovanom podávaní

Farmakologické štúdie bezpečnosti indikujú, že midostaurín pravdepodobne neinterferuje s vitálnymi funkciami centrálného nervového systému. *In vitro* midostaurín neinhibuje aktivitu kanálov hERG až po limit rozpustnosti $12 \mu\text{M}$. Dva hlavné metabolity u ľudí GGP52421 a CGP62221 (tiež testované pri limite rozpustnosti) inhibovali kanál hERG v mierne bezpečnom rozmedzí. V štúdiách po opakovanom podávaní psom sa pozoroval pokles srdcovej frekvencie, predĺženie P-Q intervalu a sporadicky vyskytujúce sa atrioventrikulárne bloky u jednotlivých zvierat.

V štúdiách po opakovanom podávaní boli cieľovými orgánmi pre toxicitu gastrointestinálny trakt (eméza u psov a opíc, hnačka a zmeny sliznice), semenníky (znížená spermatogenéza), kostná dreň (hypocelularita) a lymfatické orgány (deplécia/atrofia). Účinok na kostnú dreň a lymfatické orgány bol sprevádzaný hematologickými zmenami, zníženým počtom bielych krviniek, lymfocytov a parametrov červených krviniek. Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (ALT a AST) sa pozorovalo trvale u potkanov, u psov a opíc v dlhodobých štúdiách s trvaním ≥ 3 mesiace, bez histopatologických korelácií.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách fertility na potkanoch sa midostaurín spájal so zníženou fertilitou, testikulárnou degeneráciou a atrofiou, zníženou pohyblivosťou spermií, oligo- a aspermiou, zvýšenou resorpciou, zníženým počtom gravidít, počtom zahniezdených a živých embryí.

V štúdiách embryofetálneho vývoja u potkanov a králikov boli zaznamenané nárast počtu neskorých resorpcií, znížená hmotnosť plodu a znížená skeletálna osifikácia.

V štúdiu prenatalného a postnatálneho vývinu sa zaznamenali dystokia u matky a znížená veľkosť vrhu, nižšia telesná hmotnosť mláďat, predčasné úplné otvorenie očí a oneskorená ontogenéza sluchového úľakového reflexu.

Štúdie na juvenilných zvieratách

V štúdiu toxicity na mláďatách potkanov sa midostaurín podával od 7. až do 70. dňa po pôrode. Boli zaznamenané zníženie telesnej hmotnosti, krvácanie a zmiešané bunkové infiltrácie do pľúc a erytrocytóza/erytrofagocytóza v mezenterických lymfatických uzlinách. Nezistili sa žiadne účinky na telesný vývoj, zmyslové funkcie alebo behaviorálne funkcie. Index párenia, index fertility a miera počatia boli znížené pri 0, 5 a 15 mg/kg/deň, ale nie pri 2 mg/kg/deň.

Genotoxicita

In vitro a *in vivo* štúdie genotoxicity zahŕňajúce relevantné ukazovatele genotoxicity nepreukázali žiadne známky mutagénneho alebo klastogénneho vplyvu. Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA, environmental risk assessment)

Štúdie ERA preukázali, že midostaurín má potenciál byť perzistentný, bioakumulatívny a toxický pre životné prostredie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Hydroxystearoylmakrogol-glycerol
makrogol
bezvodý etanol
mono-di-triglyceridy z kukuričného oleja
D-alfa-tokoferolacetát

Obal kapsuly

želatína
glycerol
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
čistená voda

Potlač

karmín (E120)
hypromelóza
propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PA/Al/PVC-Al blistre. Jeden blister obsahuje 4 mäkké kapsuly.

Balenie obsahujúce 56 (2 balenia po 28) alebo 112 (4 balenia po 28) mäkkých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1218/001-002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. september 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. máj 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
PAES: za účelom zhodnotenia účinnosti u starších pacientov držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná a predloží výsledky štúdie A2408, ktorá bude hodnotiť účinnosť a bezpečnosť midostaurínu v kombinácii so štandardnou chemoterapiou vrátane indukčnej a konsolidačnej chemoterapie s následnou 12-mesačnou monoterapiou midostaurínom u dospelých pacientov (vo veku ≥ 18 rokov) s novodiagnostikovanou FLT3 mutovanou AML.	Záverečná správa z klinického skúšania: december 2022

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Rydapt 25 mg mäkké kapsuly
midostaurín

2. LIEČIVO

Každá mäkká kapsula obsahuje 25 mg midostaurínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje hydroxystearoylmakrogol-glycerol a bezvodý etanol. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkká kapsula

56 (2 balenia po 28) kapsúl
112 (4 balenia po 28) kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1218/001	112 (4 balenia po 28) kapsúl
EU/1/17/1218/002	56 (2 balenia po 28) kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rydapt 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Rydapt 25 mg mäkké kapsuly
midostaurín

2. LIEČIVO

Každá mäkká kapsula obsahuje 25 mg midostaurínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje hydroxystearoylmakrogol-glycerol a bezvodý etanol. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkká kapsula

28 kapsúl. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1218/001	112 (4 balenia po 28) kapsúl
EU/1/17/1218/002	56 (2 balenia po 28) kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rydapt 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Rydapt 25 mg kapsuly
midostaurín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Rydapt 25 mg mäkké kapsuly midostaurín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Rydapt a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rydapt
3. Ako užívať Rydapt
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rydapt
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rydapt a na čo sa používa

Čo je Rydapt

Rydapt obsahuje liečivo midostaurín. Patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú inhibítory proteínkinázy.

Na čo sa Rydapt používa

Rydapt sa používa na liečbu akútnej myeloidnej leukémie (AML) u dospelých, ktorí majú poškodenie v géne nazvanom FLT3. Akútna myeloidná leukémia je forma rakoviny určitých bielych krviniek (nazývaných myeloidné bunky), pri ktorej telo produkuje nadbytok abnormálneho typu týchto buniek.

Rydapt sa tiež používa u dospelých na liečbu agresívnej systémovej mastocytózy (ASM), systémovej mastocytózy spojenej s hematologickou neopláziou (SM-AHN), alebo mastocytovej leukémie (MCL). Ide o ochorenia, pri ktorých telo produkuje príliš veľa mastocytov, čo je typ bielych krviniek. Príznaky sú spôsobené tým, že príliš veľa mastocytov vstupuje do orgánov, ako je pečeň, kostná dreň alebo slezina a uvoľňujú látky ako histamín do krvi.

Ako Rydapt účinkuje

Midostaurín blokuje účinok niektorých enzýmov (kináz) v abnormálnych bunkách a zastavuje ich delenie a rast.

Na začiatku liečby AML sa Rydapt vždy používa spolu s chemoterapiou (lieky na liečbu rakoviny).

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky ako Rydapt účinkuje alebo prečo vám predpísali tento liek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rydapt

Starostlivo dodržiavajte pokyny svojho lekára. Môžu sa líšiť od všeobecných informácií v tejto písomnej informácii.

Neužívajte Rydapt

- ak ste alergický na midostaurín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že by ste mohli byť alergický, poraďte sa so svojim lekárom.
- ak už užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:
 - lieky, ktoré sa používajú na liečbu tuberkulózy, ako je rifampicín;
 - lieky, ktoré sa používajú na liečbu epilepsie, ako je karbamazepín alebo fenytoín;
 - enzalutamid, liek, ktorý sa používa na liečbu rakoviny prostaty;
 - ľubovník bodkovaný (tiež známy ako *Hypericum perforatum*), rastlinný liek, ktorý sa používa na liečbu depresie.

Počas liečby Rydaptom sa musíte vyhnúť týmto liekom. Povedzte svojmu lekárovi, ak vám povedali, že musíte začať užívať jeden z nich počas liečby Rydaptom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Rydapt, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte akúkoľvek infekciu.
- ak máte ochorenie srdca.
- ak máte problémy s pľúcami alebo problémy s dýchaním.
- ak máte problémy s obličkami.

Ak sa u vás počas liečby Rydaptom objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte horúčku, bolesť hrdla alebo vrede v ústach, pretože môžu znamenať, že počet vašich bielych krviniek je nízky.
- ak máte nové alebo zhoršujúce sa príznaky, ako je horúčka, kašeľ s vykašliavaním alebo bez , bolesť na hrudníku, ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť, pretože môžu byť znakmi problémov s pľúcami.
- ak máte alebo spozorujete bolesť alebo nepríjemné pocity v hrudi, točenie hlavy, mdloby, závraty, modré zafarbenie pier, rúk alebo nôh, dýchavičnosť, alebo opuch dolných končatín (edém) alebo kože, pretože môžu byť znakmi problémov so srdcom.

Váš lekár možno bude musieť upraviť, dočasne zastaviť alebo úplne ukončiť liečbu Rydaptom.

Sledovanie počas liečby Rydaptom

Váš lekár vám bude robiť pravidelne počas liečby Rydaptom krvné testy za účelom sledovania počtu krvných buniek (biele krvinky, červené krvinky a krvné doštičky) a hladín elektrolytov (napr. vápnik, draslík, horčík) vo vašom tele. Funkcia vášho srdca a pľúc bude tiež pravidelne kontrolovaná.

Deti a dospelávajúci

Rydapt sa nemá používať u detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov ktorí zároveň dostávajú inú chemoterapiu, pretože by to mohlo spôsobiť závažné zníženie množstva niektorých krvných buniek.

Iné lieky a Rydapt

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Dôvodom je, že Rydapt môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré lieky účinkujú. Niektoré iné lieky môžu tiež ovplyvniť, ako Rydapt účinkuje.

Počas liečby Rydaptom sa musíte vyhnúť nasledujúcim liekom:

- lieky, ktoré sa používajú na liečbu tuberkulózy, ako je rifampicín;
- lieky, ktoré sa používajú na liečbu epilepsie, ako je karbamazepín alebo fenytoín;
- enzalutamid, liek, ktorý sa používa na liečbu rakoviny prostaty;
- ľubovník bodkovaný (tiež známy ako *Hypericum perforatum*), rastlinný liek, ktorý sa používa na liečbu depresie.

Ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- niektoré lieky, ktoré sa používajú na liečbu infekcií, ako je ketokonazol alebo klaritromycín;
- niektoré lieky, ktoré sa používajú na liečbu HIV, ako je ritonavir alebo efavirenz;
- niektoré lieky, ktoré sa používajú na liečbu depresie; ako je nefazodón alebo bupropión
- niektoré lieky, ktoré sa používajú na kontrolu hladín tuku v tele, ako je atorvastatín alebo rosuvastatín;
- tizanidín, liek, ktorý sa používa na uvoľnenie svalov;
- chlórzoaxón, liek, ktorý sa používa na liečbu nepohody spôsobenej svalovými kŕčmi.

Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, váš lekár vám môže počas liečby Rydaptom predpísať iný liek.

Ak užívate Rydapt, oznámte svojmu lekárovi aj to, že vám predpísali nový liek, ktorý ste predtým počas liečby Rydaptom neužívali.

Ak si nie ste istý, či váš liek je jedným z liekov uvedených vyššie, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Tehotenstvo a dojčenie

Rydapt môže poškodiť vaše nenarodené dieťa a neodporúča sa počas tehotenstva. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Rydapt môže poškodiť vaše dieťa. Počas liečby Rydaptom a najmenej po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby nedojčíte.

Antikoncepcia u žien

Ak otehotníte počas užívania Rydaptu, môže to poškodiť vaše nenarodené dieťa. Pred začatím liečby Rydaptom vás lekár požiada urobiť si tehotenský test, aby ste sa uistili, že nie ste tehotná. Počas užívania Rydaptu a najmenej 4 mesiace po tom, čo ho prestanete užívať, musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. Váš lekár sa s vami porozpráva o najvhodnejšej metóde antikoncepcie pre vás.

Ak otehotníte alebo si myslíte, že ste tehotná, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Plodnosť

Rydapt môže znížiť plodnosť u mužov a žien. Pred začatím liečby sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Buďte zvlášť opatrný pri vedení vozidiel a obsluhu strojov, pretože sa u vás počas užívania Rydaptu môže objaviť točenie hlavy a závraty.

Rydapt obsahuje bezvodý etanol (alkohol)

Tento liek obsahuje 666 mg etanolu (alkohol) v každej 200 mg dávke (maximálna denná dávka), čo zodpovedá 14 objemových % bezvodého etanolu. Množstvo v 200 mg dávke tohto lieku zodpovedá 17 ml piva alebo 7 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv. Alkohol môže byť tiež škodlivý, ak máte problémy súvisiace s alkoholom, epilepsiu alebo problémy s pečeňou, alebo ak ste tehotná alebo dojčíte.

Rydapt obsahuje hydroxystearoylmakrogol-glycerol (ricínový olej)

Tento liek obsahuje hydroxystearoylmakrogol-glycerol, ktorý môže spôsobiť žalúdočné problémy alebo hnačku.

3. Ako užívať Rydapt

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Neprekračujte dávku, ktorú vám predpísal váš lekár.

Koľko Rydaptu užívať

Váš lekár vám presne povie, koľko kapsúl máte užívať.

- *Pacienti s AML*
Zvyčajná denná dávka je 50 mg (2 kapsuly) dvakrát denne.
- *Pacienti s ASM, SM-AHN alebo MCL*
Zvyčajná denná dávka je 100 mg (4 kapsuly) dvakrát denne.

V závislosti od vašej odpovede na Rydapt vám lekár môže znížiť dávku alebo dočasne prerušiť liečbu.

Užívanie tohto lieku

- Užívanie Rydaptu v rovnakom čase každý deň vám pomôže zapamätať si, že máte užívať liek.
- Užívajte Rydapt dvakrát denne v 12-hodinových intervaloch (napríklad pri raňajkách a pri večeri).
- Užívajte Rydapt s jedlom.
- Kapsuly prehltajte celé a zapite ich pohárom vody. Neotvárajte, nedrhte alebo nežujte ich, aby sa zaistila správna dávka a zabránilo sa nepríjemnej chuti obsahu kapsuly.
- U pacientov s AML sa Rydapt užíva s chemoterapeutickými liekmi. Je veľmi dôležité, aby ste dodržiavali odporúčania svojho lekára.
- Ak vraciate po prehltnutí kapsúl, neužívajte žiadne ďalšie kapsuly až do ďalšej plánovanej dávky.

Ako dlho užívať Rydapt

- Pokračujte v užívaní Rydaptu tak dlho, ako určil váš lekár. váš lekár bude pravidelne sledovať váš zdravotný stav, aby si overil, či má liečba požadovaný účinok.
- Ak sa liečite na AML, po skončení užívania Rydaptu s chemoterapeutickými liekmi, budete dostávať samotný Rydapt po dobu až 12 mesiacov.
- Ak sa liečite na ASM, SM-AHN alebo MCL, budete dostávať Rydapt ako dlhodobú liečbu, možno trvajúcu mesiace alebo roky.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako dlho máte užívať Rydapt, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užijete viac Rydaptu, ako máte

Ak užijete viac kapsúl, ako ste mali, alebo ak niekto iný užije váš liek, obráťte sa na lekára alebo choďte priamo do nemocnice, pretože môže byť potrebné lekárske ošetrovanie. Balenie lieku si zoberte so sebou.

Ak zabudnete užiť Rydapt

Ak zabudnete užiť Rydapt, vynechajte zabudnutú dávku a užite nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Namiesto toho počkajte, kým nie je čas na nasledujúcu dávku.

Ak prestanete užívať Rydapt

Ukončenie liečby Rydaptom môže spôsobiť, že sa váš zdravotný stav zhorší. Liek nesmiete prestať užívať bez odporúčania vášho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Prestaňte užívať Rydapt a ihneď informujte svojho lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, pretože môžu byť prejavmi alergickej reakcie:

- ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním
- závraty
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla
- výrazné svrbenie kože, s červenou vyrážkou alebo vyvýšenými hrčkami

Niektoré vedľajšie účinky u pacientov s AML môžu byť závažné.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, okamžite o tom informujte svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru:

- slabosť, spontánne krvácanie alebo podliatiny, časté infekcie s prejavmi, ako je horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vrede v ústach (znaky nízkej hladiny krvných buniek)
- horúčka, kašeľ s vykašliavaním alebo bez, bolesť na hrudníku, ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť (znaky neinfekčnej intersticiálnej choroby pľúc alebo pneumonitídy)
- ťažká dýchavičnosť, namáhavé a nezvyčajne rýchle dýchanie, závraty, točenie hlavy, zmätenosť a extrémna únava (príznaky syndrómu akútnej respiračnej tiesne)
- infekcie, horúčka, nízky krvný tlak, znížené močenie, zrýchlený tep, zrýchlené dýchanie (príznaky sepsy alebo neutropenickej sepsy)

Ďalšie možné vedľajšie účinky u pacientov s AML

Ďalšie vedľajšie účinky sú uvedené nižšie. Ak sa ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov stane závažným, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Vedľajšie účinky sú väčšinou mierne až stredne závažné a spravidla vymiznú po niekoľkých týždňoch liečby.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- infekcia v mieste katétra
- červené alebo purpurové, ploché, drobné škvrny pod kožou (petéchie)
- problémy zo zaspávaním (insomnia)
- bolesť hlavy
- dýchavičnosť, namáhavé dýchanie (dyspnoe)
- neobvyklé výsledky elektrokardiogramu, ktoré môžu vášmu lekárovi naznačovať, že máte odchýlku elektrickej aktivity srdca známu ako predĺženie QT intervalu
- závraty, točenie hlavy (nízky krvný tlak)
- krvácanie z nosa
- bolesť hrdla (laryngeálna bolesť)
- vredy v ústach (stomatitída)
- nevoľnosť, vracanie
- bolesť hornej časti brucha
- hemoroidy (zlatá žila)
- nadmerné potenie
- kožná vyrážka s odlupovaním alebo šúpaním (exfoliatívna dermatitída)
- bolesť chrbta
- bolesti kĺbov (artralgia)
- horúčka
- smäd, vysoký výdaj moču, tmavý moč, suchá začervenaná koža (príznaky vysokých hladín cukru v krvi, známe ako hyperglykémia)
- svalová slabosť, ospalosť, zmätenosť, kŕče, porucha vedomia (príznaky vysokej hladiny sodíka v krvi, známe ako hypernatriémia)
- svalová slabosť, svalové kŕče, porucha srdcového rytmu (príznaky nízkych hladín draslíka v krvi, známe ako hypokaliémia)
- tvorba modrín a krvácanie (porucha zrážania krvi)
- abnormálne výsledky krvných testov, ktoré môžu naznačovať vášmu lekárovi, ako dobre fungujú určité časti vášho tela: vysoké hladiny alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo aspartátaminotransferázy (AST) (informujúce o funkcii pečene)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- infekcie horných dýchacích ciest
- nevoľnosť, vracanie, zápcha, bolesť brucha, časté močenie, smäd, svalová slabosť a zášklby (príznaky vysokých hladín vápnika v krvi, známe ako hyperkalcémia)
- mdloby
- mimovoľné trasenie tela
- bolesť hlavy, závraty (vysoký krvný tlak)
- rýchly srdcový tep (sínusová tachykardia)
- hromadenie tekutiny okolo srdca, ktoré ak je závažné, môže znížiť schopnosť srdca pumpovať krv (perikardiálny výpotok)
- hromadenie tekutiny v pľúcach/hrudnej dutine, ktoré ak je závažné, môže spôsobiť, že budete zadýchaný (pleurálny výpotok)
- bolesť hrdla a výtok z nosa
- opuch očného viečka
- diskomfort v ritnom otvore a konečníku
- bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie, zápcha (abdominálny diskomfort)
- suchá koža
- bolesť očí, rozmazané videnie, neznášanlivosť svetla (keratitída)
- bolesť krku
- bolesti kostí
- bolesť v končatinách
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- krvné zrazeniny v katétri
- abnormálne výsledky krvných testov, ktoré môžu naznačovať vášmu lekárovi, ako dobre fungujú určité časti vášho tela: vysoké hladiny kyseliny močovej

Niektoré vedľajšie účinky u pacientov s ASM, SM-AHN a MCL môžu byť závažné.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, okamžite o tom informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- slabosť, spontánne krvácanie alebo podliatiny, časté infekcie s prejavmi, ako je horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vredy v ústach (znaky nízkej hladiny krvných buniek)
- horúčka, kašeľ, ťažké alebo bolestivé dýchanie, sipot, bolesť na hrudníku pri dýchaní (príznaky pneumónie)
- horúčka, kašeľ s vykašliavaním alebo bez, bolesť na hrudníku, ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť (znaky neinfekčnej intersticiálnej choroby pľúc alebo pneumonitídy)
- infekcie, horúčka, závraty, točenie hlavy, znížené močenie, zrýchlený tep, zrýchlené dýchanie (príznaky sepsy alebo neutropenickej sepsy)
- vracanie krvi, čierna stolica alebo krv v stolici (príznaky gastrointestinálneho krvácania)

Ďalšie možné vedľajšie účinky u pacientov s ASM, SM-AHN a MCL

Ďalšie vedľajšie účinky sú uvedené nižšie. Ak sa ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov stane závažným, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Vedľajšie účinky sú väčšinou mierne až stredne závažné a spravidla vymiznú po niekoľkých týždňoch liečby.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- infekcie močových ciest
- infekcie horných dýchacích ciest
- bolesť hlavy
- závraty
- dýchavičnosť, namáhavé dýchanie (dyspnoe)
- kašeľ
- hromadenie tekutiny v pľúcach/hrudnej dutine, ktoré ak je závažné, môže spôsobiť, že budete dýchavičný (pleurálny výpotok)
- neobvyklé výsledky elektrokardiogramu, ktoré môžu vášmu lekárovi naznačovať, že máte odchýlku elektrickej aktivity srdca známu ako predĺženie QT intervalu
- krvácanie z nosa
- nevoľnosť, vracanie
- hnačka
- zápcha
- opuch končatín (lýtok, členkov)
- pocit veľkej únavy (únava)
- horúčka
- smäd, vysoký výdaj moču, tmavý moč, suchá začervenaná koža (znaky vysokých hladín cukru v krvi, známe ako hyperglykémia)
- zožltnutie kože a očí (príznaky vysokej hladiny bilirubínu v krvi)
- abnormálne výsledky krvných testov, ktoré naznačujú možné problémy s pankreasom (vysoké hladiny lipázy alebo amylázy) a pečenu (vysoké hladiny alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST))

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- mimovoľné trasenie tela
- kašeľ s hlienom, bolesť na hrudníku, horúčka (bronchitída)
- opary v ústach kvôli vírusovej infekcii (perorálny herpes)
- bolestivé a časté močenie (cystitída)
- pocit tlaku alebo bolesť v lícach a čele (sinusitída)
- červená, opuchnutá bolestivá vyrážka na ktorejkoľvek časti kože (erysipel)
- pásový opar (herpes zoster)
- porucha pozornosti
- pocit závratu s pocitom točenia (vertigo)
- modrina (hematóm)
- žalúdočná nevoľnosť, tráviace ťažkosti
- pocit slabosti (asténia)
- zimnica
- celkový opuch (edém)
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- pomliaždeniny (modriny)
- pády
- závraty, točenie hlavy (nízky krvný tlak)
- bolesť hrdla
- rýchle zvýšenie telesnej hmotnosti

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rydapt

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistrovej fólii po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek poškodenie obalu alebo ak sú prítomné akékoľvek znaky nedovoleného zaobchádzania.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rydapt obsahuje

- Liečivo je midostaurín. Každá mäkká kapsula obsahuje 25 mg midostaurínu.
- Ďalšie zložky sú: hydroxystearoylmakrogol-glycerol (pozri „Rydapt obsahuje hydroxystearoylmakrogol-glycerol (ricínový olej)” v časti 2), želatína, makrogol, glycerol, bezvodý etanol (pozri „Rydapt obsahuje bezvodý etanol (alkohol)” v časti 2), mono-di-triglyceridy z kukuričného oleja, oxid titaničitý (E171), D-alfa-tokoferolacetát, žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), karmín (E120), hypromelóza, propylénglykol, čistená voda.

Ako vyzerá Rydapt a obsah balenia

Rydapt 25 mg mäkké kapsuly (kapsuly) sú bledooranžové, podlhovasté kapsuly s červenou potlačou „PKC NVR“.

Kapsuly sa dodávajú v blistroch a sú k dispozícii v baleniach obsahujúcich 56 kapsúl (2 balenia po 28 kapsúl) alebo 112 kapsúl (4 balenia po 28 kapsúl). Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írsko

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Τάτο πρίσomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu>